

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Tesis de doctorado leída en la Universidad Central el 16 de  
junio de 1902 tesis de doctorado presentada por Angel  
Pedreira y Labadie**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Angel Pedreira Labadie**

**Madrid, 2015**

Estudio microbiológico y clínico  
de la  
*Difteria.*

---

Tesis  
que para optar al Grado de Doctor  
presenta  
*Angel Redreira y Sabadie.*

---

Madrid  
1902

# Difteria

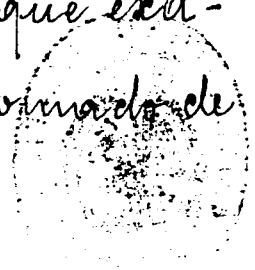
---



Entre las enfermedades producidas por causa específica ocupa lugar preeminente la Difteria, enfermedad primitivamente local, generalizándose luego en sus efectos y produciendo la muerte por intoxicación con manifestaciones paralizticas; ó de un modo mecánico impidiendo el libre acceso de aire al aparato respi-

ratorio; y caracterizada generalmente por la presencia de falsas membranas en diversas mucosas. Y digo generalmente porque no es patognomónico de la difteria la presencia de estas, según lo ha demostrado C. Loe presentando casos de difteria, con diagnóstico bacteriológico irreprochable, sin asomo de falsas membranas. ¿Cuál es esta causa específica que produce la difteria? El bacillus de Klöber Löffler o bacillus difterico. St Klebs en el año 1883 se debe tan precioso descubrimiento, siendo el primero que advirtió

su presencia en las falsas membranas y al que se debe la primera descripción de la disposición que afecta el bacillus en la superficie de las mismas. Al año siguiente Löffler estudiando varios casos de difteria encontró el bacillus descubierto por Klebs y consiguió aislarlo llegando a obtener cultivos puros con los que procedió a la experimentación en los animales logrando reproducir en ellos la difteria pero sin llegar a producir parálisis, lo cual, unido a que examinando un producto tomado de

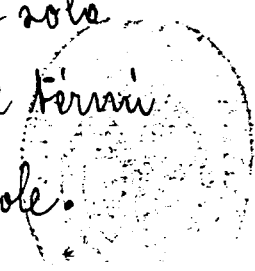


la boca de un niño, sano encontró un bacillus idéntico al de la difteria le hizo abandonar sus trabajos sin atreverse á sacar de ellos, conclusiones definitivas. Barrier en su tesis sobre la bronco-pneumonia en la difteria (publicada el año 1885) dice haber obtenido los mismos resultados que Löffler. Interesante en extremo es el trabajo (es el trabajo) publicado en 1886 por Epine de Génova estableciendo la diferencia entre las anginas diftéricas verdaderas producidas por el bacillus Klebs-Löffler y las anginas con exudado blanco no

diftéricas. Ya este propósito sea nos permitida una digresión para fijar bien los términos y no ser inducidos a error, digresión que me sugiere el trabajo interesante el Espine. Dice el Dr. Murillo en su notabilísimo trabajo "Fundamentos de la Sero-terapia" publicado el año 1895. "La ignorancia unas veces, la confusión de términos otras ponen obstáculo a la marcha triunfal de la verdad.

La ignorancia no tiene hoy excusa posible; después de haberse encontrado el bacillus de Löffler en los casos típicos de difteria en todas

las razas y en todas las latitudes; después que por el agente vivo ó por sus toxinas se reproducen á voluntad los síntomas, incluso las parálisis características; después que los cultivos, las falsas membranas y los órganos de individuos muertos de difteria dan una misma toxina: finalmente después que Bedderson ha demostrado á posteriori la acción específica del germen, no es lícita la duda; la difteria reconoce por causa el bacillus de Köffler y solo ese bacillus. La confusión de términos es ya asunto de otra índole.





¿ Significan lo mismo erup y difte-  
ria ? ¿ Son diftéricas todas las an-  
ginas pseudo membranosas ?

Los patólogos llaman  
erupal ó diftérica á toda infla-  
mación intensa de las superficies  
epiteliales, siempre acompañada de  
exudación fibrinosa, necrosis más ó me-  
nos profunda de los epitelios y sali-  
da de leucocitos, con los cuales tres  
elementos se forma una masa grisa-  
na muy adherida cuando el insul-  
to tóxico es grande, menos adhe-  
ra en casos contrario. De acuer-  
do con esta definición, puede asegu-

rarse que, salvo raras excepciones, difteria y erup son sinónimos. Pero si en la clasificación de alguna enfermedad puede y debe emplearse el criterio etiológico, es en la difteria; primero por lo que dejo expuesto en el párrafo anterior; y segundo porque es la única manera de evitar confusiones lamentables. Deglute un individuo un cáustico, se le ulcera el esófago y si esas ulceraciones llama Virchow inflamación diftérica; examina las fécúlas de substancia que los anélidos producen en el intestino - disenteria - y

las califica de diftericas; recone la garganta de un individuo, y como haya placas sea de lo que fueren, las apellida tambien difterica. ¿ Porque este desorden? ¿ Porque comprender bajo la misma denominacion enfermedades que tienen etiologia tan distinta? Guarden ese nombre los patólogos si lo necesitan, pero que no trascienda de las salas de autopsia. Nosotros hemos de llamar difteria, unicamente al proceso moroso en cuya produccion intervienen los bacillus de Köffler, fíjense en el órgano que se fijan

y estampen allí señal profunda o leve. - Ni siquiera admitimos el nombre de difteritis - aunque algunos pretenden establecer la diferenciación - para designar lesiones necrobióticas de las mucosas. ¿ Hay cualquier mucosa un trastorno flagístico caracterizado por la formación de pseudo membranas? Pues la llamamos difteria cuando tiene bacillus de Löffler y cuando no los tiene le denominamos erup. erup., es de consiguiente un proceso flagístico, localizado en las membranas mucosas, que da lugar a la exudación y

deposito de planas fibrini, epitola-  
les sin el auxilio del bacillos de  
Löffler - Existen difteria laringea  
y erup laringes, difteria y erup bron-  
quiales ect. ect. ¿y quien duda  
que la clinica, aun sin el concurso  
del microscopio, sabe distinguirlos  
en la mayoria de los casos? No  
hay, seguramente medico que ig-  
nore el diagnostico diferencial en-  
tre una difteria laringea y una  
laringitis erupal. En ambas hay  
formacion de falsas membranas pe-  
ro, ¿que diferencia en la mane-  
ra de eruprar, en el estado general,

comportamiento de los ganglios perilaz-  
igeos, curso y fin de las dos! No  
insisto y para redondear este pun-  
to, añadiré que algunos autores lla-  
man erup a la difteria y pseudo-  
erup a lo que yo he definido como  
erup - Debemos entender por pseu-  
do erup laríngeo o bronquial un  
erup leve que no alcanza a cons-  
tituir "exudaciones membranosas" -  
Conformes con el deslinde de tér-  
minos tan magistralmente hecho  
por el sabio Dr. Murillo, sin embar-  
go y para más claridad en los  
mismos he de establecer una dis-

kinion; llamari crup solamente al  
trastorno flogistico laríngeo caracte-  
rizado por la formacion de pseudo-  
membranas ~~con~~ sin presencia del bacilo  
de Pöffler y no al trastorno flo-  
jístico ocurrido en cualquier mu-  
cosa con la formacion de pseu-  
domembranas y ausencia del bacilo  
de Pöffler - y aunque conven-  
go con él que no hay seguramen-  
te médico alguno que ignore  
teóricamente el diagnóstico dife-  
rencial entre una difteria larín-  
gea <sup>o crup específico</sup> y una laringitis, sin em-  
bargo en la práctica; que de va-

citaciones, cuantas laringitis trata-  
das como difteria y lo que es peor,  
cuantas verdaderas difterias arreba-  
tan vidas preciosas por deficiencias  
de diagnóstico! Perdonadme me  
detenga un poco en este punto por  
considerarlo capitalísimo - En el  
estado actual de la ciencia en lo  
que á la difteria respecta creo tiene  
derecho el cliente á exigirle al mé-  
dico datos precisos y terminantes so-  
bre un caso de difteria por este  
tratado; la clinica sola no basta,  
y así no es raro observar casos de  
difteria al parecer benignos, clíni-



camente, en los que el enfermo es arrebatado de la vida en breves momentos; no basta tampoco el laboratorio, son menester los dos factores, ellos unidos suministrarían todos los datos necesarios al diagnóstico, pronóstico y tratamiento: hoy tiene derecho el padre a preguntar al médico si la difteria que padece su hijo es pura ó asociada, cual sea esta asociación, cual el pronóstico de aquella basado en los signos clínicos, en el análisis bacteriológico, en los cultivos obtenidos

y en la inoculación experimental. -  
Sobre esta base es fácil instituir  
el tratamiento adecuado con gran-  
des probabilidades de éxito - En lu-  
gar oportuno y al ocuparnos del diag-  
nóstico bacteriológico de la difteria  
demostraremos que todas las ope-  
raciones de laboratorio antes  
mencionadas no exigen más de 48  
horas para su realización.

Continuando la histo-  
ria del bacillus de Klebs - Loeffler  
venimos a este en el año 1891 vol-  
ver sobre sus trabajos del 84, lle-  
gando a demostrar experimental-

mente la inocuidad del bacillus encontrado en la boca de un individuo sano frente a la virulencia de un bacillus encontrado en las falsas membranas de un niño atacado de difteria.

En este estado las cosas, aparece en los Anales del Instituto Pasteur a mediados del año 1888 un magnifico trabajo titulado "Contribucion al estudio de la difteria" suscrito por los D<sup>tes</sup> Roux y Yersin a quienes cabe la suerte de dar cima a los trabajos emprendidos por Klebs y Lo-

fflor cinco años antes - Era bajo  
hemorro, el más completo hasta  
entonces; pues en él se conseguía  
el aumento del bacillus Klebs-Lo-  
ffler en todos los casos de difteria  
verdadera por aquellos examina-  
dos; la obtención de cultivos puros;  
la inoculación de estos a los ani-  
males reproduciendo siempre la  
difteria típica en los inoculados  
con la formación de las falsas  
membranas y parálisis segun-  
darias iguales a las observadas en  
la especie humana; estudiando los  
productos segregados por el bacillus

en los caldos de cultivo (Fosinas);  
y practicando inoculaciones experi-  
mentales con dichos productos que  
causaban la muerte rápida de  
los animales inoculados, o solamente  
parálisis según la dosis inyectada, sin  
que para nada interviniera el con-  
curso de microbios vivos. En el 89  
y 90 dos nuevas memorias sus-  
critas por los mismos sabios se  
ocupan preferentemente de la toxina  
difterica, del estudio de la ~~psicosis~~  
difteria y dictan reglas para el diag-  
nóstico bacteriológico de la difteria.  
Mucho era ya lo conre-

quido en Francia, pero faltaba  
aún la aplicación capitalísima que  
a la especie humana **debía** hacer-  
se de tan notabilísimos estudios.

En Alemania correspondió esta  
gloria: al mismo tiempo que  
Roux y Tessin trabajaban en  
Francia, proseguían en Alemania  
los estudios de Poffler hombres tan  
eminentes como Drieger, Fran-  
kel y Kitarato a cuya cabecera figu-  
raba Berhing quien en el mis-  
mo año 90 llegó al prodigioso descu-  
brimiento de la microterapia ob-  
teniendo primero la imitación

contra el tetanos y la difteria de  
varios animales y demostrando des-  
pués que el suero de la sangre de  
estos animales así inmunizado con-  
fería cierta inmunidad a los in-  
yectados con él. El año siguiente  
confirma Roux los resultados por  
Behring obtenidos y mejora el pro-  
cedimiento de este último sustitu-  
yendo por el caballo los pequeños  
animales empleados hasta enton-  
ces para la inmunización. Con-  
firmados en gran escala estos estu-  
dios experimentales así en Francia  
como en Alemania presenta Roux

en el año 94 al Congreso de Higiene celebrado en Budapesth el mes de Setbre una comunicacion dando cuenta de los resultados obtenidos por Brehring y Kitarato en Alemania con el suero de animales inmunizados contra la difteria en el tratamiento de esta enfermedad y los por él mismo obtenidos en Francia con el empleo de las inyecciones subcutaneas de suero de la sangre de caballos por él inmunizados contra la difteria.

Presentaba en dicha comu-



nicación una estadística de 300 casos de otros tantos niños tratados en el hospital d' Enfants malades de Paris, perfectamente diagnosticados y clasificados. Gran explosión de júbilo universal producido en el concurso de sabios allí congregados la notabilísima comunicación del Dr Roux. Aquella primera estadística arrojaba en favor de la naciente seroterapia un descenso en la mortalidad de 84 por 100 relacionado con las ~~obtenidas~~ en los mismos meses por los antiguos tratamientos. Era comu-

ricación debe España la vida de muchos hijos pues á la iniciativa de los Delegados Españoles en aquel famoso Congreso de Budapesth se debe el que á propuesta de los mismos el Gob<sup>o</sup> Español nombra-  
ra una comisión que hiciera en  
Paris y Alemania, estudios sobre  
materia tan trascendental. —

A los D<sup>es</sup>. Mendoza y Saez  
Dombin cupo la honra de de-  
sempeñar tan difícil cometido que  
llenaron por cierto cumplidamen-  
te publicando una brillantísima  
memoria que vió la luz en el a-

no 95 y que ha merecido justísimos elogios de las personas que á esta clase de estudios, se dedicaron.

A partir de esta fecha y firmemente sentados los jalones de la sueroterapia antidiftérica muchos son los trabajos publicados en Francia y Alemania y las experimentaciones verificadas con este motivo en ambos países. Entre los trabajos más notables merecen citarse los de Mallard y Bugard sobre las lesiones del miocardio en las intoxicaciones agudas por la toxina diftérica - Cobbet - fisiología del

bacillus difterico - Salomonsen y  
Madren - Experimentos sobre immu-  
sación activa contra la difteria -  
Martin - producción de la toxina  
difterica - Morera y Olmassian -  
Acción de la toxina difterica so-  
bre las mucosas - Berredka - de  
la leucocitosis en la difteria - Metin-  
Belule en los órganos el bacillus  
difterico ? - Sprunt - preparación  
de la toxina difterica - Thorvald  
y Madren - Constitución del veneno  
difterico - Boartier y Ulman -  
monografía sobre la difteria - Landou  
gley - seroterapia antidifterica —.

Por fortuna nuestra, España no se ha quedado atrás en este movimiento científico; dignando sino los notables trabajos sobre esta materia publicados por los D<sup>tes</sup>. - Murillo, Florente, Mendoza, Saez, Bombin, Nogueras etc, y las notables experiencias practicadas en los laboratorios del Dr. Ferran de Barcelona, Florente y Mendoza en Madrid.



## Morfología del bacillus Klerb - Poffler

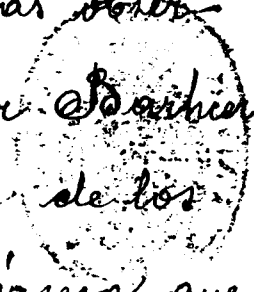
---

Esas son las formas que puede aceptar el bacillus que nos ocupa examinado en las falsas membranas donde pulula: las de tanto -  
nes largos, cortos y medianos, estas dos últimas no admitidas por Martin, que fué el primero que

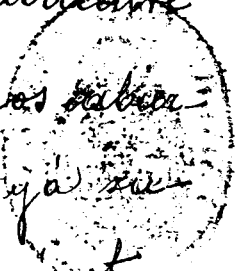
los describió, como específicos de la difteria opinión conforme con la de Martin y Nicolás fundada en que dichas formas pueden desarrollarse en los medios ordinarios adicionados de suero antidiftérico, mientras que la adición de este suero impide el desarrollo de la forma larga en los medios de cultivo ordinarios. Además: la mayor parte de los observadores están de acuerdo en que los bacillus corto y mediano tienen una virulencia siempre atenuada o casi nula. Por el contrario Frontzel y Tyronski

han demostrado que tanto los bacillus virulentos como los no virulentos se desarrollan igualmente en el suero antidiftérico. Los mismos autores han comprobado experimentalmente que la inoculación preventiva de suero antidiftérico hecha a un cobaya antes ó después de la inyección de un cultivo de bacillus cortos ó medianos no modifica en nada su acción ni impide la formación del edema subcutáneo que estos puedan producir, mientras que hecha la inoculación con



un cultivo en caldo sembrado con el bacillus largo, impide toda manifestación patológica. Concluyen de aquí que las formas corta y mediana no son bacillus diftéricos. Para otros observadores son solo formas degeneradas del bacillus largo, fundándose en las experiencias Martin, el cual logró obtener un bacillus corto, procedente del bacillus largo considerado como típico. En las observaciones publicadas por  Barbier en la sociedad médica de los hospitales de París, afirma que

en todas las formas graves o mortales de difteria ha puesto siempre en evidencia el bacillus largo. -

Este se presenta bajo la forma de bastones rectos o un poco incurvados cuyas extremidades son ligeramente redondeadas y un poco abultadas, su longitud es poco más o menos la misma del bacillus de Koch & K., su anchura el doble de la de aquel, 2'5 á 3. La disposición que afectan es generalmente la de una V más o menos ~~abierta~~ta, de acento circunflejo, y ~~se~~ vian paralelamente unos a otros

si bien esta disposicion es más frecuente en el bacillus mediano por lo que se les conoce también con la denominacion de bacillus paralelos; la forma de empalizada mal construida es muy frecuente en el bacillus largo y más característica todavía la forma que aceptara un manojo de agujas dejado caer sobre un plano: El bacillus diftérico es aerobio y anaerobio, se colorea por el método de Gram, de salicilato se bien en la mayor parte de los medios de cultivo en una

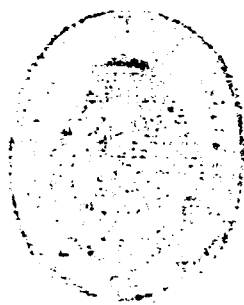
temperatura entre  $32^{\circ}$  y  $38^{\circ}$  dando  
à las 20 horas colonias pequeñas,  
redondeadas de un color blanco  
sucio, más opacas en el centro,  
que en la periferia, y produce la  
muerte al cubayo en en 24 à 48 ho-  
ras por inoculación. Da lugar  
sembrando caldo à toxinas tan ac-  
tivas que causa la muerte à los  
animales con ellas inyectados (y  
en muy breve tiempo) con can-  
tidad ínfima. Coloración.

El bacillus diftérico se colorea  
con facilidad por los colores ba-  
ricos de anilina. El azul de lo-

- 35 -

ffler y de Ruono, el violeta de Nicolle y el rojo de Lihel dan muy buen resultado:

---



## Cultivos

---

El bacillus diftérico se desarrolla bastante bien en la mayor parte de los medios ordinarios de cultivo a condición de que estos sean alcalinos pues es un hecho demostrado que la acidez del medio hace perder al bacillus su vitalidad. Es la gelos un buen medio de cultivo del bacillus que

nos ocupa.

A las 20 horas de colocados en la estufa a 35° en cultivo en este medio se observan pequeñas colonias muy características en forma de manchas de un blanco sucio más ásperas en el centro que en la periferia.

---



## Cultivos sobre suero.

---

De todos los medios sólidos este es el preferido por la especie que nos ocupa, constituyendolo un medio verdadero de elección; se desenvuelve en él con extraordinaria rapidez el bacillus diftérico siendo por este motivo el empleado comunmente para hacer el



diagnóstico bacteriológico de la difteria a la cabecera del enfermo.

En efecto a las 12 horas de hecha una siembra en este medio se aprecian ya colonias del bacillus diftérico que se desenvuelve antes que las demás especies microbianas al mismo asociadas

---



## Cultivos sobre patata

---

Hay quien afirma que el bacillus diftérico no se desarrolla sobre este medio: otros aseguran lo contrario si bien dicen no se ven las colonias sobre él; pero raspando al cabo de algunos días de hecha la siembra, la superficie de la patata se encuentran

en el producto recogido en un  
rosos bacillus. Pasemos ahora a los  
medios líquidos <sup>llamados</sup> caldos de cultivo.  
Entre estos el más simple es el lla-  
mado caldo de carne. Preparare  
este tomando 200 gramos de carne  
fresca y bien limpia, que se corta  
en pedacitos muy pequeños y se me-  
ten en un frasco esterilizado; viér-  
tase en este 300 gramos de agua  
destilada y colóquese en el auto-  
clave a 120° durante 20 minutos.

Retírese, déjese enfriar y alcali-  
nize con solución de soda caús-  
tica al 5%; fíltrese y ~~potrigare~~

otra vez en el autoclave a  $120^{\circ}$  durante 20 minutos al cabo de los cuales queda el caldo listo para la siembra. Pocas veces se emplea este caldo llamado simple generalmente y antes de la segunda esterilización suele añadirse el 2% de peptonas con objeto de aumentar sus propiedades nutritivas constituyendo entonces lo que se llama caldo de carne peptonizado; añádele otros la glicerina y la peptona dando lugar al caldo peptono-glicerinado. Estos medios tienen el inconveniente de hacerse

ácidos al poco tiempo de hecha la siembra, perjudicando así la obtención de una buena toxina, inconveniente obviado por Sprank con su caldo de estómago de cerdo. A las 18 ó 20 horas de hecha la siembra en un caldo y colocado en la estufa a  $35^{\circ}$  ó  $37^{\circ}$  se observa un enturbiamiento uniforme en el líquido, enturbiamiento constituido por pequeños gránulos que se adhieren a las paredes del frasco formándose un ligero velo en la superficie, si el reposo ~~es absoluto~~ <sup>es absoluto</sup> to, en el fondo del frasco ~~for~~

más una ligera capa blanquecina quedando al poco tiempo el resto del líquido perfectamente transparente; el velo formado en la superficie y la capa que ocupa el fondo, van creciendo à medida que pasan días de colocado en la estufa de 35 à 37° el cultivo.



Biología del bacillus diftérico.  
su vitalidad en los medios de cul-  
tivo y en las falsas membranas.  
Virulencia - Escaltación y atenua-  
ción - Oeción de las condiciones  
del medio. -

---

El bacillus diftérico disfruta  
de gran vitalidad. - Se conserva vivo du-  
rante mucho tiempo apesar de las in-  
fluencias exteriores, de ahí el contagio  
muchas veces inesplicable. - Sobre cul-

tivo en suero abandonado a la temperatura ambiente se han encontrado colonias activas despues de seis meses.- Cultivos en calcos pueden rejuvenecerse despues de una permanencia de cinco meses a  $34^{\circ}$  y de dos meses a  $39^{\circ}$ . Se han obtenido cultivos activos despues de 13 meses en tubos cerrados al abrigo de la luz y privados de aire.- Sin embargo durante este tiempo no se reproducen, su morfologia sufre grandes cambios aceptando formas muy largas y delgadas; se colorean mal y mueren calentándolos a  $58^{\circ}$  algunos minutos. pero entiéndase que a esta temperatura



Roux y Gersin: á ellos se debe la siguiente experiencia que es muy demostrativa.

Extraída una falsa membrana de la tráquea de un niño en el momento de la traqueotomía se sembró con ella un tubo de suero, envolviéndola luego en un lienzo. Cuando estuvo seco se envolvió el lienzo en un papel y se puso en un armario cerrado, á la temperatura de la habitación. — Sobre el suero aparecieron al día siguiente numerosas colonias específicas: trascurridos tres meses

se hizo una nueva siembra con un trozo de la falsa membrana seca, a las 24 horas de hecha la siembra y colocada en la estufa aparecieron muchas colonias de bacillus diftérico. - Dos meses después o sea a los cinco meses todavía se obtuvieron colonias sobre suero con la falsa membrana desecada: crecían más lentamente y eran menos numerosas pero estaban formadas por hermosos bacillus. - Otra falsa membrana desecada del mismo modo sobre un lienzo y manijera también de bacillus diftérico.

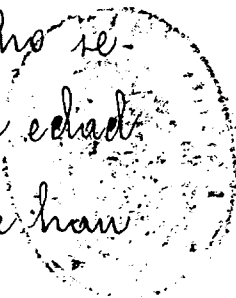
fue suspendida en el aire y expuesta al sol y la lluvia durante mes y medio: las siembras hechas con ella sobre suero al cabo de este tiempo no han dado colonias diftericas. Hemos comprobado estas esperiencias con una falsa membrana expulsada por un niño atacado de difteria, habiendo obtenido cultivos sobre suero gelatinizado a los tres meses de fecha. Queda pues demostrada la gran vitalidad del bacillus difterico cuando se conserva este al abrigo del aire y de la luz.

---

## Virulencia del bacillus diftérico

No hay más medio para determinar si un bacillus diftérico es virulento ó no que la inoculación experimental; así se llama bacillus muy virulento, aquel que inyectado en un cobaya de 300 á 400 gramos de peso le produce la muerte en un espacio de tiempo que varía entre 24 y 36 horas; á veces muere

nos: Será medianamente virulento cuando el caballo con el inyectado no perezca hasta los dos o cinco días y poco virulento cuando es más el tiempo que tarda en producirle la muerte. Se ha dicho que los bacillus largos son los más virulentos, y los medianos y cortos poco o nada, atribuyendo por lo tanto a las diversas formas, distintos grados de virulencia, pero esto necesita todavía comprobación pues las formas sabido está que varían mucho según el medio de cultivo y la edad del bacillus: En la práctica se han



encontrado bacillus largos,  
intincados que eran muy poco viru-  
lentos y formas cortas muy activas:  
por otra parte un mismo bacillus  
cultivado en suero ordinario y en sue-  
ro de Poffler afecta formas distin-  
tas: La edad de un cultivo influye  
tambien poderosamente en su virulen-  
cia: un cultivo a medida que enve-  
jee sobre todo en presencia del aire  
disminuye pronto en actividad. Las  
diversas condiciones del medio, en fin,  
influyen poderosamente sobre la viru-  
lencia de un bacillus. Como se ve  
por lo dicho la virulencia es una pro-

bilidad contingente del bacillus, pues desaparece o disminuye cuando intervienen ciertas condiciones de vida.

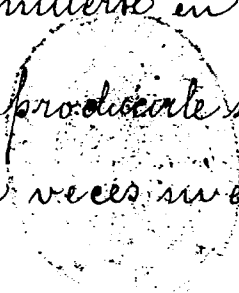
Un bacillus cuya virulencia ha disminuido mucho, puede volver a recobrarla reesembrándolo y haciéndolo pasar por varias cobayas, pero si ha perdido completamente su virulencia hasta el punto de no producir inyectado al cobaya más que un pequeño edema local que desaparece a los dos días, es menester para hacerle recobrar aquella, inyectarlo asociado al estreptococo de la erisipela a condición de que este sea muy vi-

virulento: así y todo no siempre se consigue el objeto. Bardach, dice, haber conseguido buen resultado haciendo pasar el bacillus por el cuerpo de un perro. — Grunpp ha inyectado al mismo tiempo que el microbio no virulento, toxina diftérica y con el bacillus tomado en el punto de su inoculación mató al cobaya. — Martin ha seguido el procedimiento de Metchnikoff, Roux y Salimbeni para el cólera; metió los bacillus en un saco de iodine y los introdujo en el vientre de un conejo, obteniendo así un bacillus virulento para el conejo. Existe



un falso concepto en lo que debe entenderse por bacillus atenuado; o sea bacillus cuya virulencia se halla atenuada: así por ejemplo si se inyecta un cultivo viejo a un cobaya y no produce apenas más que una ligera reacción local, dicese entonces que este bacillus es de virulencia atenuada; y no es así, pues este mismo bacillus res sembrado en caldo y rejuvencido mata a un cobaya de 300 a 400 gramos de peso en 24 ó 36 horas. De aquí que debe entenderse por bacillus atenuado aquel que res sembrado da un nuevo cultivo atenuado como

el; pues el verdadero carácter de atenuación es hereditario. Mas fácil que exaltar la virulencia de un bacillus es el disminuirla: esto se consigue fácilmente en el laboratorio colocando en la estufa á 39°;5 un cultivo en cables en un frasco con dos tubuladuras por las cuales se hace pasar una corriente de aire; á los pocos días de colocados en estas condiciones un cultivo muy virulento que inyectado al cobayo le producía la muerte en 24 ó 36 horas, no llega á producir sino un ligero edema y á veces suceso.



## Acción de las condiciones del medio

---

El bacillus que nos ocupa resiste bastante bien á las diversas influencias que actúan ordinariamente sobre la vitalidad de los microbios. Ya hemos visto por las experiencias de Roux y Gersin que con la desecación de las falsas membranas al abrigo del aire y de la luz se pueden ob-

peren cultivos despues de varios meses.

Reyes ha encontrado en el polvo despues de 100 dias bacillus vivos; algunas horas de desecacion en presencia del acido sulfurico bastan para matarlos. La luz difusa no tiene accion alguna sobre la vitalidad del bacillus mientras que la luz directa esteriliza los cultivos en algunos dias. Los rayos menos refringentes del espectro no tienen casi accion bactericida. - Calentados a  $58^{\circ}$  perecen.

Desecados previamente pueden resistir algun tiempo una temperatura de  $98^{\circ}$ . Los antisépticos ejercen

una acción poderosa sobre el bacillus diftérico: entre otros podemos citar el ácido fénico al 1 p/o, ácido bórico al 4, sulfato de cobre y de zinc al 5 p/o, el permanganato de potasa, percloruro de hierro, bicloruro y biyoduro de mercurio y sobre todo el fenol sulfuricinado al 20 p/o..

---

## Productos formados en los medios.

---

Lo que primero llama  
nuestra atención al poco tiempo  
de hecha una siembra en la ma-  
yor parte de los medios de cultivo  
es la producción de ácido, tanto  
mayor y más persistente si la de-  
secación es escasa, o la glicerina en-  
tra en la composición del medio del

cultivo. Sembrado el bacillus difte-  
rico en caldo de vaca peptonizado  
y previamente alcalinizado, se obser-  
va al poco tiempo de hecha la siem-  
bra, que este se vuelve ácido recobran-  
do más o menos pronto su alcalini-  
dad según los componentes del medio  
nutritivo: como esta acidez perjudi-  
ca notablemente la producción de  
toxina todos los experimentadores se  
ocuparon preferentemente de evitar es-  
ta acidez buscando la causa de su  
producción. Roux y Gersin atribuye-  
ron esta causa de acidez a la falta  
de aereación de los cultivos y para

evitarla hacían pasar por ellos una corriente de aire, logrando con esto disminuir el periodo de acidez y activar la vuelta de la reacción alcalina con lo que llegaron á obtener toxinas activas á los 15 días. Stronson en Alemania demostró al poco tiempo que no era la falta de la aereación la causa productora de acidez pues sin aquella había obtenido rápidamente buena toxina; consistía según él en la clase del medio nutritivo, teoría sostenida por Sprunt y demostrada con el empleo del caldo de estómago de cerdo en el cual



no se produce nunca esta acidez. -

Es verdad que en los cultivos aireados, aun cuando el medio sea siempre alcalino, la producción de la toxina es más rápida, pero como esta es fácilmente oxidable su destrucción se verifica también más rápidamente. Solo sería pues útil la aereación cuando se sirve uno de medios en los cuales el bacillus diftérico produce acidez. Para Sprout la acidez es producida por la transformación del azúcar contenido en la carne. Eliogge, Roue y Lerron han indicado que el bacillus diftérico da

ácidez más pronunciada en los medios glicerinados que en los medios ordinarios. Se ha dicho también que la carne de caballo no debía de emplearse porque encierra mayor cantidad de glisógeno. Varios experimentadores añadiendo diversos azúcares á los caldos de cultivo han observado que los adicionados con glucosa, levulosa, sacarosa, glicerina, y galantosa son los que más pronto se vuelven ácidos; mientras que los que contenían glisógeno, almidón, lactosa, maltosa y manita no presentaban ácidos.

Entre los productos formados en los medios el que más interesa nuestra atención es el llamado veneno diftérico o toxina diftérica. Klebs y Löffler supusieron en sus primeros trabajos que el bacillus diftérico segregaba una sustancia química irritante al notar que en el hombre atacado de difteria o en el animal inoculado experimentalmente no se encontraba el bacillus, sino en la lesión local. Esta suposición fue brillantemente confirmada por Roux y Sersin quienes demostraron la existencia de este veneno diftérico.

filtrando sobre una bujia de Chamberland un caldo de cultivo despues de siete dias de colocado en la estufa; obtuvieron un liquido perfectamente transparente, que no contenia bacillus puesto que dejó estériles todos los medios de cultivo con el sembrados: inyectado este liquido al cobaya se produce una gran disnea y parálisis varias que terminan por la muerte del animal en más ó menos tiempo, segun la actividad del veneno empleado. Dedujeron de aquí que la difteria es una intoxicación producida por un veneno muy activo, vene-

no que es elaborado por el bacillus en los puntos que se desarrolla. —

Los animales inyectados con este veneno mueren presentando las mismas lesiones que los inyectados con cultivos vivos: no cabe pues dudar que el veneno elaborado por el bacillus es el factor principal. — ¿ Cual es la constitucion de esta toxina diftérica ?

Mucho se ha trabajado y se trabaja en Francia y Alemania para conocer la naturaleza química de esta sustancia: hasta ahora no se ha conseguido: Sara Roux y Yersin pertenecen al grupo de las diastaras por te-

ner algunas analogías con ellas en sus propiedades como son el de modificarse por el calor tanto más cuanto la temperatura sea más elevada, por su oxidación rápida, por la influencia que sobre ella ejerce la luz solar, por la disminución de su actividad en presencia de los ácidos pues basta una pequeña cantidad de ácido láctico o tártrico para disminuir de tal modo su actividad que la hace casi inofensiva y por último porque como las diastasas, la toxina diftérica tiene la propiedad de ser

soluble en el agua y precipitar por el alcohol. Los estudios más completos sobre la toxina diftérica se deben a Roux y Yersin, Brieger, Frainkel y Daer, Wasserman y Grosskammer, y más recientemente los trabajos de Erlich, Madren y Danysse.

Los primeros han obtenido un precipitado fosfático muy tóxico añadiendo al caldo de cultivo filtrado cloruro del calcio. Este precipitado puede ser conservado al aire y calentado a 70° sin que su actividad disminuya.

Lara Brieger, Fran-

Kel y Daer la toxina no es sino una toxalbumina producida por la transformación de las albuminas contenidas en el medio, opinión rebatida por Guinodet operando sobre cultivos en oxina desprovista de materiales albuminoides confirmada por Antikinsk y con cultivos hechos en solución mineral probando así que la toxina no procede de la descomposición de las albuminas del medio sino que es formada sintéticamente por el bacillus en el cuerpo celular mismo. Afirma Corvald Madsen de la Universidad de Co-



penhaque, en Julio del 99, que las numerosas tentativas hechas hasta entonces para descubrir la composición química de las toxinas no ha tenido resultado. Para establecer el veneno diftérico es un compuesto de tres sustancias de virulencia desigual para los animales pero de afinidad equivalente para la antitoxina; y así llama toxina a la sustancia más virulenta y de una acidez mediana para la antitoxina: toxoide a la que no tiene virulencia alguna y posee más acidez para aquella y

y toxina a la que tiene todavía menos virulencia y difiere de la toxina en sus efectos y teniendo menos avidez por la antitoxina. Madsen dice haber aislado esta última del veneno diftérico, y de las experiencias con ellas verificadas deduce que una de las propiedades de la toxina es el producir parálisis tardías. Por ser de gran utilidad describiremos la preparación de la toxina diftérica. Desde luego puede afirmarse que la composición química de la toxina es muy compleja y que entran en ella cuerpos

que gozan de diferentes propiedades como lo demuestra el hecho de que calentada a  $58^{\circ}$  durante 12 horas produce todavía el edema local al coeaya con ella inyectado y mata fácilmente los pequeños pájaros:

---



## Preparación de la toxina diftérica.-

---

Como queda dicho más atrás Roux y Jersin obtenían la toxina diftérica de un cultivo en caldo por el que hacían pasar una corriente de aire, filtrando luego sobre bujía de Chamberlad. Hay demostrado ya que la aereación no influye en la obtención de una buena

rosina y si el medio nutritivo empleado, se ha dejado el medio molesto de sacreción. Tómese un bacillus muy virulento que inoculado al caballo le produzca la muerte en 24 ó 36 horas; siémbrese sobre suero gelatinizado: tómense con una asa de platino esterilizado las colonias que se hayan desarrollado en él después de colocarlo en la estufa a  $35^{\circ}$  y siémbrese con ellas un tubo de ensayo que contenga poco más ó menos diez cc. de despocción de levadura peptonizada ó de caldo de Sprout: colóquese este tubo en posición bastante

inclinada en la estufa à 35° y á las 24 horas un velo espeso ocupará toda la superficie del líquido; tómese este velo y siembrense con el varios matraces: déjense estos en absoluto reposo y á las 24 horas de colocados en la estufa à 35° se encontrará en todos ellos formado ya el velo en la superficie de los mismos. La producción de toxina es muy rápida. A las 48 horas se obtiene ya una toxina de la que inyectando  $\frac{1}{20}$  de c.c. á un cobayo de 500 gramos de peso le produce la muerte en 48 horas. A los 5 ó 6

días es próximamente cuando el líquido alcanza su máximo de toxicidad. mata entonces un cobaya de 500 — gramos de peso a la dosis de  $1/200$  de cc. Este es el momento en que debe filtrarse el líquido de cultivo bien por una bujía de Chamberland o más simplemente por papel filtro humedecido previamente con agua fenicada al 3 p/100 cuidando de no pasar de esta cifra en la solución pues el exceso de ácido fénico podría dar lugar a la formación de abscesos estériles en el caballo al ser inyectado con la toxina para obte-

ner su inmunización. El líquido así obtenido por filtración es completamente transparente y limpio, no contiene bacillus, pues deja estériles todos los medios con el sembrados contiene la toxina o veneno diftérico que se conserva bastante bien y durante largo tiempo en recipientes cerrados, al abrigo de la luz y en un sitio fresco.





- Difteria experimental -  
- Inoculación de cultivo -

---

Para la mayor parte de los animales es patógeno el bacillus diftérico. Las ratas y los ratones se dicen refractarios a él, pues soportan sin accidentes dosis considerables de cultivos diftéricos. Estudiaremos sucesivamente la acción de cultivos puros sobre las mucosas

y las inyecciones subcutáneas, intravenosas e intraperitoneales. De todos los animales empleados en la experimentación con el bacillus diftérico el cobaya es el más sensible constituyendo por decirlo así un verdadero reactivo experimental frente a los cultivos y a las toxinas por aquel elaboradas. Si con un hilo de platino cargado con un cultivo del bacillus diftérico producimos una excoriación en la mucosa faríngea, laríngea o conjuntiva de un cobaya, conejo o pequeño roedor, reproduciremos en aquel punto la falsa

membrana diftérica: es más; si se traqueotomiza un conejo y se lleva la mucosa traqueal un cultivo diftérico se verá al poco tiempo desenvolverse allí la falsa membrana y el animal muere, presentando los síntomas mecánicos que se observan en la difteria laríngea de la especie humana. Aplicando un pequeño vejigatorio en la cara interna de la oreja de un conejo y sembrando luego la superficie desprovista de epidermis con un cultivo diftérico se ve al poco tiempo desenvolverse la falsa men-

brana típica sobre la superficie sembrada. La inyección subcutánea de medio c.c. de un cultivo de bacillus diftérico hecho al cubaya le produce la muerte en un espacio de tiempo que varía entre uno y cinco días según la mayor ó menor virulencia del cultivo empleado. La inyección subcutánea es el procedimiento más empleado en el laboratorio por ser el que da mejores resultados. Las lesiones observadas en la autopsia de los cobayas muertos á consecuencia de la inyección subcutánea de un cultivo de bacillus

cliféricos son las siguientes: un edema más o menos difuso a partir del punto de la inoculación con exudado membranoso y grisáceo, edema y exudado que se presenta ya a las dos horas o antes de hecha la inoculación, dilatación vascular acompañada de congestión de los ganglios y de los órganos internos especialmente de las cápsulas suprarrenales: es frecuente también un derrame seroso pleural y esplenización pulmonar. Cuando el cobaya inyectado sobrevive limitanse las lesiones al edema local y

exudado membranoso; sin embargo esto ocurre pocas veces aun con un bacillus puro virulento pues generalmente el cobaya se hace caquectico, adelgaza rapidamente y acaba por sucumbir. Afirman distinguidos bacteriologos que solo en el punto de la inoculacion y en el exudado membranoso se encuentran bacillus diftericos y estos en mas abundancia a las 6 o 8 horas de practicada la inyeccion, decreciendo luego su numero hasta la muerte del animal. Esta teoria ha sido rebatida por Froesch

y muy especialmente por Bartier y Richardier los cuales han dado cuenta á la Sociedad médica de los Hospitales de París, de los resultados de sus experiencias sobre este objeto. Concluyen en ellas que en la autopsia de niños muertos de difteria han comprobado en gran número de casos la presencia del bacillus de Löffler en varios órganos, como en la sangre, pulmón, hígado y sobre todo y más frecuentemente en los centros nerviosos. Demostraron pues que la presencia del bacillus diftérico en los órganos

estía lejos de constituir un hecho raro.

Mettin aconsejado por Roux y queriendo dilucidar una cuestión sobre la que tan contradictorias eran las opiniones emprendió una serie de experiencias curiosísimas cuyas conclusiones apuntaremos. El bacillus diftérico, introducido en estado de pureza en el sistema venoso del conejo no se encuentra al microscopio ni pulula en los órganos: se encuentra solamente en unidades aisladas y extremadamente raras.-



Para ponerlo de manifiesto sobre suero es menester hacer gran número de siembras con diez gotas de sangre por lo menos y sin así se obtienen sólo alguna vez una sola colonia.

Colocando el vaso en la estufa se ha logrado también obtener alguna colonia. Por último fijándose Metten en los términos de la comunicación de Richardiere vió que las observaciones presentadas por aquel se había encontrado el bacillus de Pöffler siempre acompañado del streptococcus - o del estafilococcus. Confirmó el mismo estas experiencias

demostrando que inoculada una mezcla de streptococos, ó estafilococos y bacillus de Löffler, este no desaparece de la sangre ni de los órganos. -

Concluye pues que solo en este caso ó haciendo la autopsia al animal mucho tiempo después de la muerte puede encontrarse el bacillus diftérico en la sangre y en los órganos.

Barbier ha encontrado el bacillus diftérico nueve veces en los centros bulbares y cuatro en los ganglios. - Cita dos observaciones muy

importantes ambas. Un niño atacado de angina diftérica entra en el hospital; el diagnóstico bacteriológico acusa la presencia del bacillus de Löffler: pues bien, diez días antes de la muerte del niño los bacilos diftéricos habían desaparecido de la garganta del enfermo, no había en esta más que streptococos. En la autopsia se encontró el bacillus diftérico en estado de pureza y sin asociación microbiana en la protuberancia amalar. En la segunda observación se encontró el bacillus de Löffler asociado al streptococo única-

mente en los centros bulbares, faltando en los demás órganos. Ahora bien ¿ como se explica la presencia del bacillus en los órganos? Que penetren directamente en la corriente sanguínea al nivel de las anigdalas, o de la faringe es poco probable; más racional es suponer su inmigración por inclusion en las células que no han podido destruirlas, dadas las afinidades de la difteria por los órganos linfoides inclinándonos á creer que por los linfáticos y particularmente por los fagocitos es como aquella inmigración se verifica; prueba de

ello es la frecuencia con que el bacillus se ha encontrado en los ganglios.

La presencia del bacillus en los centros bulbares ayuda a justificar la patogenia de las parálisis diftericas y los accidentes bulbares tan frecuentes en el curso de la difteria. Por otra parte la ausencia del bacillus difterico observado a veces en las falsas membranas nos enseña a no mirar la angina como un espejo fiel y completo de la marcha de la enfermedad, sino a vivir alerta y muy sobre aviso pues un foco ganglionar o bulbar puede dar al traste con nuer-

— 102 —

traz ilusiones en el espacio de una  
hora

---



## Inoculación intraperitoneal.

---

Es poco usada por la lentitud en sus efectos: el cobaya tarda en morir mucho mas tiempo que con la inoculación subcutánea.

El conejo resiste más que el cobaya la inyección subcutánea de cultivos de bacillus diftérico siendo menester inyectar de 2 a 4 centímetros cúbicos para producirle la muerte

en 4 ó 5 días: dosis más pequeñas dan solo lugar á un edema localizado en el punto de la inyección. Inyectando de 2 á 4 c.c. se observa poco tiempo después de la inyección un edema considerable, el animal se vuelve triste, no come y muere sin convulsiones.

Las lesiones observadas en la autopsia son edema é infiltración en el punto de la inoculación, infarto de los ganglios de la región, congestión del epiploon y del mesenterio con pequeños equimosis á lo largo de los vasos, el hígado friable, atacado de degeneración grasa con un tinte amar-



avillento: es raro el derrame pleurítico y los pulmones se hallan generalmente sanos. La inyección intravenosa de un c.c. de cultivo puro mata al conejo en menos de 60 horas.

Las lesiones en la autopsia son poco más o menos las mismas que las de la inoculación subcutánea: congestión general de los órganos abdominales, dilataciones vasculares, infarto de los ganglios, nefritis aguda, y degeneración grasosa del hígado con tinte amarillento. El perro es bastante sensible al bacillus diftérico.

Roupe ha producido la muerte a un

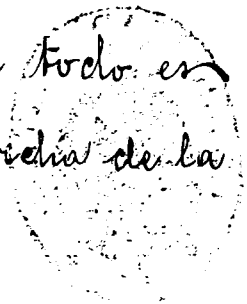
perro de 8 Kg a los tres días de una inyección subcutánea de un cultivo reciente sobre suero. Presentó gran edema en el punto inyectado: el animal se volvió triste, no comía, cayó en el estupor siéndole imposible el movimiento y muriendo en completa parálisis.

Otro perro inoculado en la tráquea con el mismo cultivo no experimentó dificultad alguna respiratoria; tuvo edema del cuello y postración completa muriendo parálitico al cuarto día.

En la autopsia no se encontraron falsas membranas en la tráquea. Estos dos perros presentaron antes de la muer-

te una intericia muy intensa. - Klein ha logrado matar gatos inoculando-los con cultivos diftéricos en 13 días; y ha hecho perecer dos vacas inyectándoles un c.c. de cultivo bajo la piel.

Ros dos presentaron varias pústulas en los pezones: el líquido de las pústulas y la leche han dado cultivos en uno de los casos: gatos alimentados con esta leche han contraído la difteria. Los pichones y los pollos muerden muy pronto inyectados con cultivos puros en muy pequeñas cantidades. - En el pichon sobre todo es muy fácil observar la marcha de la



difteria traqueal.

Los pájaros son sumamen-  
te sensibles a la acción del bacillus dif-  
térico

---



## Inoculación de la toxina diftérica

---

Como para los cultivos vivos estudiaremos aquí la acción de la toxina diftérica sobre las mucosas y las inyecciones subcutáneas e intravenosas del veneno diftérico en los animales. Acción de la toxina diftérica sobre las mucosas. Es tan intensa la acción de la toxina diftérica

que con ella sola, pueden reproducirse las mismas lesiones, y aun aumentadas, que las producidas por los cultivos vivos; así se observa que cuando se inyecta en el tejido celular la toxina diftérica fijada por un precipitado de fosfato de cal se producen en el sitio de la inoculación lesiones más intensas que cuando se emplea la toxina filtrada; hay entonces una difusión más lenta que produce acción más intensa: los granos del precipitado fosfático quedan aprisionados en una red de fibrina mezclada con glóbulos blancos semejando una

verdadera falsa membrana que recuerda la producida por la inyección del microbio vivo. Esto demuestra el papel que la toxina desempeña en la producción de la falsa membrana.

Pero aun hay más: hemos visto que para producir experimentalmente falsas membranas en las mucosas, era menester lesionar estas previamente e inocular luego el cultivo vivo: pues bien Roger y Dayne experimentando sobre "conejos" han observado que la inyección traqueal produjo la muerte por intoxicación a tres de ellos en un espacio de tiempo que varió en 1 y 4 días

sin que presentaran lesión local alguna: en 6 han comprobado la presencia de falsas membranas glóticas o traqueales que produjeron un obstáculo á la respiración semejando enteramente la difteria laríngea. Dedujeron de aquí que se pueden producir falsas membranas con la toxina diftérica sin lesionar previamente las mucosas. Sin embargo no encontramos justificada la conclusión anterior pues la inyección intratraqueal de toxina hecha por vía bucal es imposible de verificar sin provocar lesión alguna en la mucosa.



sa pues basta el frote de la cámara para producir una erosión epitelial.

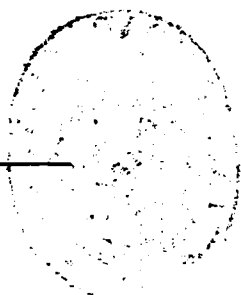
Fundados en esto Moros y Elmanian han dirigido sus experiencias sobre la mucosa ocular más accesible y menos expuesta a lesionarse, obteniendo resultados más precisos y demostrando que la instilación frecuente y prolongada de toxina diftérica en solución fisiológica esterilizada de cloruro de sodio al  $\frac{1}{5}$  en la mucosa ocular sana de varios conejos produce a las 48 horas un proceso inflamatorio cuyo aspecto clínico es el mismo de la conjuntivitis.

diférica: hinchazón considerable de los párpados, secreción sero purulenta exudación fibrinosa blanquecina, continua y adherente a la mucosa tarsiana, exudación que al desprenderla hace sangrar la mucosa: queratitis muy pronunciado: las lesiones de la cornea son las mismas que las de la difteria ocular humana. Enturbiamiento difuso y coloración opalina, su superficie es ligeramente irregular: este enturbiamiento es más acentuado en la parte interna lo que se explica por ser la que se halla más

en contacto con la toxina instilada. A los tres o cuatro días desprendiéndose las falsas membranas quedando el edema y la inyección conjuntival la cornea va poco a poco recobrando su transparencia normal y a los quince días ha desaparecido ya toda opacidad. Los fenómenos generales que acompañan a estas lesiones, son poco aparentes: la curva férmica acusa una elevación de algunas décimas sin llegar nunca a un grado. Cuando el animal no perece en los 6 primeros días, lo que es bastante frecuente,

sufre una pérdida de peso muy notable y muere á las dos ó tres semanas de la infección completamente caquéctico. Puede pues afirmarse ante hechos tan curiosos que las lesiones locales de la difteria deben ser atribuidas al menos en gran parte á la acción de la toxina.

Hemos tratado de comprobar estas experiencias no habiendo obtenido nunca resultados positivos.



## Habitación y papel etio- lógico del bacillus diftérico

---

El bacillus diftérico se encuen-  
tra en las falsas membranas de  
la difteria verdadera en el hombre  
y únicamente en ellas cuando la  
difteria es pura, pues ya hemos  
visto que solo en caso de asocia-  
ción microbiana se ha encontra-

do el bacillus en las vísceras. Así  
pues, en las amígdalas, pilares, fa-  
ringe, laringe y en una palabra,  
<sup>en cualquier mucosa</sup> puede encontrarse el bacillus difte-  
rico, así como en la superficie de  
las úlceras contaminadas. Los ba-  
cillus contenidos en las falsas men-  
branas y los productos patológicos  
de estas procedentes pueden conser-  
var largo tiempo su vitalidad y  
una virulencia mayor ó menor  
según ocurre como hemos visto ya  
con los cultivos, siendo fácil dar-  
se cuenta como se verifica su dis-  
eminación en la naturaleza; un

proso de falsa membrana ó productos de expectoración de los enfermos sobre un lienzo, papel ó los mismos juguetes con que se entretiene al enfermo son vehículos apropiados para su diseminación. Se han citado casos de difteria debidos al contacto de objetos conservados durante dos años. Park encontró el bacillus en el agua en que se lavó un enfermo.

Obel sobre juguetes de un niño atacado de difteria. Emer-  
son el polvo de un pabellón de diftéricos, en los cabellos de un

enfermo y sobre las ropas de las personas próximas á los enfermos.

La atmósfera es un mal medio de difusión del bacillus diftérico: Las casas próximas á los hospitales que tienen pabellones de diftéricos no son por eso más frecuentemente atacadas que las que se hallan más distantes. La difusión se hace pues por las personas ó los objetos que sirven á los enfermos; y como por otra parte sabemos la resistencia que el bacillus posee frente á los agentes de destrucción fácilmente se compren-



será la importancia capital que el aislamiento tiene, como medida profiláctica en la afección que nos ocupa.

Ordinariamente el bacillus diftérico desaparece de la boca al mismo tiempo que las falsas membranas se desprenden, pero puede permanecer allí y en estado de virulencia varias semanas y aún meses, según varias observaciones: de aquí que convalecientes de difteria y aún sanos completamente al parecer, puedan ser una fuente poderosa de contagio

favoreciendo la diseminación del bacillus en el medio exterior. Erixen (de Copenhague) sobre 46 enfermos salidos del hospital después de la desaparición de las falsas membranas ha encontrado 24 veces el bacillus siendo este virulento en 18 casos. Cérénaz de Monteil ha visto frecuentemente persistir el bacillus, 12, 15, 20, 30 y hasta 50 días después de la curación, en la garganta y sobre todo en la nariz. Levestre y Mery de las experiencias hechas en el hospital Crocean sobre dos

series de enfermos dicen que en la mitad de los casos por ellos observados los bacillus dejaban de existir en las mucosas o perdían su virulencia al mismo tiempo que desaparecían las falsas membranas, mientras que en la otra mitad los bacillus persistían más largo tiempo después de la desaparición de las falsas membranas. De lo expuesto es fácil deducir lo engañoso que es á veces la curación aparente de la difteria pues no es raro observar enfermos al parecer completamente curados que subitamen-

se son atacados de parálisis mortales debidas sin duda alguna a toxinas elaboradas por el bacillus que persiste aún después de desprendidas las falsas membranas

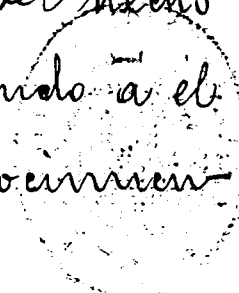
---



## Diagnóstico bacteriológico de la difteria

---

En el estado actual de la ciencia, imponese á los clínicos el auxilio del laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades microbianas si aquel ha de ser hecho de modo preciso aportando á él todas las fuentes de conocimiento.



tos de que hoy disponemos: en ninguna enfermedad como en la difteria es de mayor importancia el análisis bacteriológico, que es por otra parte corriente en la práctica médica, pues él y solo él puede en algunas ocasiones hacernos conocer la enfermedad donde ni siquiera se sospechaba como ocurre por ejemplo cuando las falsas membranas faltan. Es tan interesante el diagnóstico bacteriológico en la difteria que de él sacamos datos precisos para el pronóstico según que aquella sea pura o asociada. Nos

ayuda también para hacer un diagnóstico precoz influenciando por consiguiente y en manera poderosa el tratamiento pues podremos con la sueroterapia empleada desde el principio neutralizar la acción de la toxina diftérica antes que esta tenga tiempo de fijarse en las células nerviosas. Es por otra parte un elemento seguro para las estadísticas sueroterápi-  
cas. Constituye un medio profiláctico importantísimo pues podremos aislar pronto y bien a los portadores de gérmenes e impedir la di-

sembración de estos en el medio exterior. Demostrado hasta la evidencia la importancia del diagnóstico bacteriológico en la difteria veamos como se procede. Comprende su ejecución tres partes distintas. 1º El examen directo: 2º Siembras y examen de los cultivos y 3º Inoculación experimental con estos cultivos. Examen directo; toquese con una asa de platino, previamente esterilizada, la falsa membrana, ó recójase un trozo pequeño de esta, colóquese el producto recogido entre dos porta objetos; aprié-



tense estos ligeramente para que el producto se extienda: sepárense luego y déjense secar; fíjense pasando por la lámpara y colórense con el azul de metileno ó con la solución de Lihel: lávese con agua para quitar el exceso de color y cubrase con una laminilla, para ser examinada al microscopio con un fuerte objetivo á seco ó mejor con uno de inmersión. En las preparaciones así hechas puede encontrarse frecuentemente el bacillus diftérico formando montones más ó menos grandes, ya puro ó asociado á

otras especies microbianas. Si en la preparación no encontramos el bacillus diftérico no hemos de deducir por eso que no exista pues puede faltar en el producto recogido o hallarse cubierto por otras especies. En los casos que falten las falsas membranas o que no se hallen estas formadas aún, frotaremos ligeramente con el asa de platino los puntos en que esté la mucosa más enrojecida y haremos con el producto así recogido una preparación en la forma anteriormente descrita.

## Ciembras y examen de los cultivos

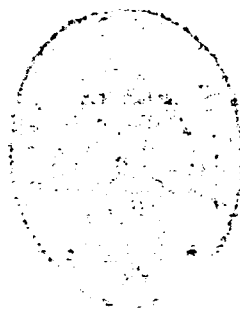
---

Tomese con el asa de platino es-  
terilizada un poco de exudado  
ó un pequeño fragmento de falsa  
membrana, ténganse dispuestos tres  
tubos de suero gelatinizado ó de gelós:  
colocados estos en su posición hori-  
zontal saquense los tapones de

algodón e introducirse en el primero el asa de platino pasando dos ó tres veces por la superficie del suero: hágase lo mismo en el 2º y 3º tubo sin volver á cargar el asa de platino. Capiense los tubos y coloquense en la estufa á 35° y al abrigo de la luz; á las 12 ó 15 horas se empleamos el suero gelatinizado y á las 18 ó 20 en la gelós, tendremos ya colonias apreciables á simple vista más numerosas en el tubo primeramente sembrado y menos numerosas en los otros dos: háganse preparaciones con varias

de estas colonias y examínense al microscopio hasta encontrar una que contenga solo bacillus diftérico sin asociación de otros gérmenes: hecho esto siembrase en caldo la colonia pura para proceder con ella a la inoculación experimental determinando así la virulencia del bacillus diftérico objeto de nuestro análisis. A las 48 horas de sembrado el caldo, háganse nuevas preparaciones con él y examínense al microscopio para asegurarnos de la pureza del cultivo, hecho lo cual tómese un c.c. del líquido e inyécc-

rese al cobaya bajo la piel del abdomen, si el cultivo es muy virulento el animal sucumbiria a las 24 ó 36 horas, resistiendo más tiempo si la virulencia es menor.



## Asociaciones microbianas en la difteria.

### Clasificación y descrip- ción de las diversas formas de difteria.

Cuando con una falsa membrana tomada de la garganta de un diftérico se hacen siembras en tubos de agar gelatinizado o de gelós, se ob-

serba con mucha frecuencia que al lado de las colonias del bacillus de los-  
ler se desarrollan diminutas colonias  
de estreptococos y blancas cadenas de es-  
tafilococos. A pesar de ser este un hecho  
comune, no están de acuerdo los pa-  
tólogos sobre la interpretación del mis-  
mo. Sabese que ciertos microbios como  
el estreptococo, estafilococo, pneumococo  
y otros son huéspedes habituales de la  
cavidad bucal y nasal en la mayor  
parte de los individuos sanos; el hecho  
de encontrarlos en los cultivos proceden-  
tes de la siembra hecha con un pro-  
ducto tomado de la garganta de un  
difterico puede pues parecer a primera



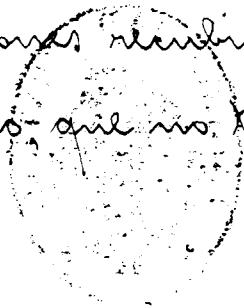
vista sin importancia en la génesis de los accidentes locales o generales observados en el curso de la difteria y sin embargo nada menos cierto.

Barbier ha demostrado hace ya algún tiempo que en la garganta de algunos diftéricos y al lado del estreptococo de granos gruesos, poco virulentos, cuya presencia no tiene significación patológica alguna, se encuentra otro estreptococo, sumamente importante (importante) cuyo estudio bacteriológico está hoy perfectamente hecho. Parecido al estreptococo de la erisipela, este microorganismo determina en el cobaya, animal relativamente refractario,

lesiones inflamatorias muy extensas en el punto de la inoculación con linfangitis y adenitis a distancia. Los cobayos con el inoculados mueren con fenómenos sépticos y en la autopsia se encuentra casi siempre la peritonitis local o general y algunas veces pleuresia o pericarditis. La serosidad peritoneal y la sangre del corazón dan cultivos puros de estreptococos. Este estreptococo es hues muy virulento; más no es esto sólo ¿ejercería alguna influencia sobre las muelas y podría así favorecer el desarrollo ulterior de la difteria? Las experiencias de Barber así lo demuestran.

Si se deposita sobre la mucosa vaginal de un cobaya hembra, por medio de un hilo de platino esterilizado, un cultivo reciente de estreptococos, se desarrolla una vaginitis ligera y curable caracterizada por rubicundez y exudacion mucos-humulenta. Si repetimos el hecho en otro animal depositando en la mucosa vaginal estreptococos y bacillus diftericos, veremos presentarse al dia siguiente una vaginitis intensa que recuerda por sus caracteres el aspecto de la mucosa faringea en un individuo atacado de difteria infecciosa; la mucosa vaginal es asiento de una congestion que llega a veces hasta la hemorragia; existe u

na exudacion sero-librinosa, rosácea,  
mucho más abundante que con el estrep-  
tococos sólo; la irritacion se propaga á  
la vulva recubriéndose á su vez de exu-  
dato amarillento y tomando un tinte  
rojo oscuro, fundiéndose con una masa  
de fibrino secharan verdaderos colgajos  
frendo-membranosos. En este estado pue-  
de sobrevenir la muerte ó iniciarse la  
mejoría recobrando entonces la mucosa  
su coloracion normal hacia el quinto  
ó sexto dia, conservando sólo en algun  
punto especialmente á la entrada de  
la vagina ulceraciones recubiertas de  
un exudado grisáceo que no tardan  
en cicatrizar.



Citaremos airo otro hecho que arroja gran luz sobre el papel que fue de desempeñar el estreptococo frente al bacillus diftérico.

Un cobaya hembra que cuatro semanas antes habia servido para estudiar la accion del estreptococo sobre las mucosas y que habia presentado una vaginitis estreptococica experimental, recibió sobre la vagina bacillus diftérico solo. Al dia siguiente presentaba sintomas parecidos a los de la inoculacion mixta y moria en convulsion. Este hecho demuestra que para influir en las dos infecciones no deben necesariamente ser contemporáneas, pues tam

bien de relieve la importancia que hay que conceder a una infección estreptocócica pasada o latente. Pero no se limitan a esta mayor virulencia las diferencias entre el estreptococo que acabamos de describir y el estreptococo banal de la garganta de los niños sanos; el estreptococo virulento no queda localizado en la garganta de los individuos atacados de difteria sino que se les encuentra también en la sangre, en los ganglios del cuello supurados o no y aun en las vísceras.

Ante tales hechos no puede menos de reconocerse que la presencia de este estreptococo juega un papel impor-

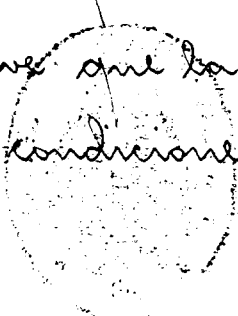
tantísimo en la marcha y evolución de la enfermedad.

Las relaciones de reciprocidad patogénica entre el bacillus diftérico y el estreptococo son bastante complejas.

Hay que tener en cuenta por una parte la acción propia del bacillus sobre las mucosas, acción predisponente a la infección secundaria por el estreptococo puesto que destruye la integridad de las mucosas determinando un foco de necrosis; inversamente, la acción del estreptococo obrando antes que el bacillus de boller puede crear sobre las mucosas un medio favorable a este, y por último la influencia que uno y otro

ejercen recíprocamente sobre su propia virulencia. A este respecto hemos dicho ya que la coexistencia del bacillus de hoffer y el estreptococo exalta la virulencia de ambos; hecho demostrado por Roux y Terrin quienes han devuelto su virulencia primitiva a un bacillus diftérico atenuado, cultivándolos en presencia del estreptococo de la erisipela.

Bernheim y Borhaff que confirman con las experiencias de Roux, han demostrado también que la infección concomitante del bacillus diftérico y del estreptococo era más grave que la producida en las mismas condiciones por el bacillus de hoffer solo.





Fundándose en estos hechos experimentales estableció Barbier un tipo de difteria estreptocócica debida a una acción concomitante de estos dos organismos exaltándose recíprocamente: tipo que tiene en aspecto, en evolución, sus complicaciones propias y presentando siempre un carácter de extrema gravedad en oposición a la difteria pura que tiene también en aspecto, en marcha y sus complicaciones. Dejando a un lado los caracteres clínicos de estas formas que luego describiremos, añadiremos que entre estos dos tipos de difteria pura y estreptocócica existen formas de gravedad variable en los cuales se

encuentra el bacillus asociado no al estreptococo sino á casos diversos y al estafilococo, en los cuales no se presentan los accidentes sépticos sobreagudos y ni fenómenos locales particulares que hacen colocar estas formas en otros estados de asociación.

Estas ideas sobre asociación microbiana en la difteria ha dado lugar á interpretaciones muy diversas y ha suscitado objeciones muy variadas. Muchos autores basándose sobre la presencia del estreptococo en la garganta de individuos sanos y en casi todos los exudados diftericos no aceptan la forma especial de difteria causada

por la asociación del estreptococo al bacillus largo; otros por el contrario, atribuyendo a los resultados de la siembra una importancia más grande que la que tiene, pretenden por este sólo examen declarar una difteria asociada o no, poniendo así la bacteriología en desacuerdo con la clínica. Ines el análisis bacteriológico mal interpretado les haría llamar difteria asociada a lo que la clínica demostraba ser la difteria pura tóxica. Si no se tiene en cuenta el aspecto morfológico del estreptococo en contraposición, su virulencia mayor o menor comprobada por inoculaciones experimentales y su abundancia en los me-

dios de cultivo, la objecion hecha contra esta forma de difteria estreptococica no tendria más valor que la hecha contra la naturalera estreptococica de la bronco-pneumonia hoy por todos reconocida, o en otro orden de ideas, contra la naturalera coli-bacilar de muchas diarreas a pretexto de que el colibacillus es un inquilino habitual del intestino.

Hay tambien un verdadero abuso en la interpretacion de los resultados obtenidos en los cultivos; ~~reflexión~~ engañosa, y grande, el que pretendiera conocer el estado de un enfermo por el mayor o menor numero de micro-orga-

nismos contenidos en una siembra; es menester algo más; para formar un juicio exacto deberá examinarse con detenimiento los síntomas que presenta el enfermo, la calidad y cantidad de los micro-organismos contenidos en la siembra y sobre todo las relaciones que existen entre la naturaleza de los primeros y los efectos patogénicos de los segundos demostrados por la experimentación.

Es pues insuficiente el examen bacteriológico de un producto de la garganta enferma para emitir juicio sobre la asociación microbiana. Es necesario por una parte realizar investigaciones bacteriológicas que demuestren

la virulencia de los microbios encontrados en la garganta, en los líquidos del organismo y aún en las vísceras. Por otra parte el estudio clínico nos hará ver las modificaciones que algunos casos de la difteria impriman la presencia activa de micro-organismos que ya concurren como agentes de complicaciones determinando por decirlo así una infección sobreañadida, localizada en un órgano, que evoluciona por sí, sin modificar la marcha general de la enfermedad; ya por el contrario tomando un papel más activo, asociándose al bacillus de Löffler exaltándose por esta unión respectiva

virulencia.

De los hechos expuestos pueden pues deducirse las siguientes leyes biológicas fundamentales:

1ª. Forma de su acción sobre el organismo, es decir, sobre los actos locales o generales de defensa contra la infección, el bacillus diftérico se exalta en los medios de cultivo que contienen el estreptococo.

2ª. Como factores de la lesión local, uno y otro de estos micro-organismos favorecen mutuamente su acción patógena.

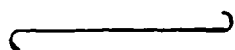
3ª. En los casos de infección mixta, general, el organismo obedece a los

leyes que modifican y disminuyen la resistencia de los agentes activos de resistencia, cuando el organismo se halla ya bajo la influencia de una toxina o una infección y es invadido por otra infección.

Al ocuparnos del tratamiento de la difteria veremos la fidelidad con que estas leyes se cumplen pues todos los experimentadores están de acuerdo en que una mezcla de toxina diftérica y de antitoxina, inofensiva para un cobaya en ciertas condiciones, provoca accidentes, si el cobaya ha sido impresionado anteriormente por otros venenos bacterianos.

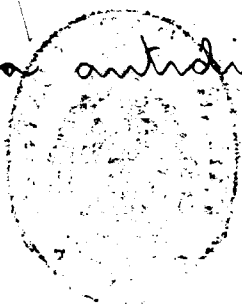


La importancia de las asociaciones microbianas en la difteria se echará aún más de ver en el estudio clínico que de los diversos aspectos de la enfermedad a continuación exponemos.



Descripción  
de  
casos clínicos.

De entre los muchos casos de difteria que he tenido ocasión de tratar mencionaré solamente tres que pueden servir de tipo para confirmar la doctrina expuesta en este trabajo y deducir conclusiones prácticas respecto a la seroterapia antidiftérica.



### Caso n° 1.

M. M. de 2 años de edad, buena constitución e hija de padres robustos; interrogando a la madre dijo que la niña había pasado la noche intranquila negándose a tomar alimento; hallábase aquella en el brazo de su madre, indiferente a todo y con ligera palidez en la cara. Temperatura 38°.

Presentaba en la amígdala derecha una pequeña placa blanquecina y adherente. Hice una siembra en gelos y una preparación directa. Inyecté 10 cc. de suero Roux; proscribí en absoluto los

tópicos locales recomendando solamente alguna irrigación con agua esterilizada. A las 24 horas había desaparecido la placa y la niña jugaba como si nada hubiera pasado. De intento en este caso que cualquiera calificaría de difteria leveísima clínicamente considerado y sin embargo nada menos cierto. La preparación directa demostró la presencia del bacillus difterico puro y la inyección subcutánea al cobaya de  $\frac{1}{2}$  cc. de caldo de cultivo a las 20 horas de sembrado produjo la muerte del cobaya que pesaba 600 gramos, a las 32 horas. Tratabase pues de un bacillus muy toxico cuya semilla conserva y con el cual he

obtenido resultados muy constantes. Véase pues la gran importancia de una terapéutica oportunista.

## Caso n° 2.

C. P. de 9 años de edad, constitución buena, no habiendo padecido más enfermedades que la coqueluche a los 4 años; temperamento nervioso y buenos antecedentes hereditarios. Intensa sensación de constricción en la garganta, ligeros lagrimeo y malestar general; gran abatimiento e indiferencia a cuanto le rodea; huye de sus padres y hermanos pues desea estar sola; palidez muy

marcada de la cara. A las 28 horas de este estado prodrómico presentose fiebre de  $39^{\circ}$ , pulsaciones 120 y una placa blanquecina en cada una de las amígdalas; parálisis precoz del velo del paladar. Inyección del suero Behring n° III y aislamiento completo haciendo salir de la casa a sus cuatro hermanos. Al día siguiente las falsas membranas ocupaban una extensión mayor, la fiebre sin remitir, presentaronse vómitos y el estado general el mismo; a los dos días ocupaban las falsas membranas, blancas y gruesas, toda la cámara posterior de la boca habiéndose extendido a las fosas nasales, por la

nariz fluía en cantidad un pus  
seroso sumamente letido; ello pre-  
conular habiéndose borrado comple-  
tamente todos los contornos; la deglu-  
cion dificilísima y muy dolorosa sien-  
do menester cerrar las ventanas de la  
nariz para evitar influencias por ella  
los líquidos; albuminuria considera-  
ble. No creí oportuno repetir la inye-  
cion de suero por presentarse claros los  
fenómenos de infección products, a in-  
finito, de estreptococia; instituyese un  
régimen tónico y lavados antisépticos; pro-  
longase este estado acentuándose los sinto-  
mas descritos, la intolerancia gástrica se  
hizo absoluta, la nefritis cada vez más

pronunciada, presentose una diarrea  
letida, el pulso hizo inconstante, el mi-  
do de galope marcadísimo, un verda-  
dero estado caquetico con amiría com-  
pleta llegando al coma viénies con los  
caracteres de muerte aparente a los 60  
dias de enfermedad. Iniciada en este  
periodo una ligera reaccion entro al  
poco tiempo en convalecencia, persistien-  
do sin embargo la parálisis del velo  
del paladar y una nevritis en la pier-  
na izquierda que le dificultó la pro-  
gresion durante mucho tiempo. Ya en  
plena convalecencia estuvo en imminen-  
te peligro de asfixia repetidas veces  
a consecuencia de bronca laríngea de



origen reflejo pues era siempre provocada aquella por los movimientos de deglución.

Sin duda alguna es el caso descrito un tipo marcadísimo de asociación estreptocócica.

### Caso n° 3.

C. P. de 4 años de edad, hermana de la anterior y contagiada por esta a pesar del aislamiento. Ofrece este caso un interés particular por el hecho de que siendo producido por el mismo microbio que el anterior, los fenómenos que en este caso han domi-

nado fueron los de intoxicación aguda con la particularidad que así como en el caso 2º la extensión de las lesiones era considerable, en éste eran casi insignificantes.

Presentaba esta enfermita temperatura moderada de  $38^{\circ}$ , palidez grande de la cara, prodomos focos acentuados; dos placas casi imperceptibles, una en cada amígdala, del tamaño de un grano de trigo y de color grisáceo, vómitos incesantes desde el primer día y parálisis focos del velo del paladar.

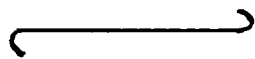
Practicóse el primer día una inyección de suero Behring n° II. Observo-

se al día siguiente una remisión en todos los síntomas descritos entrando la enferma al parecer en convalecencia.

A los tres días y hallándose en cama jugando á las muñecas empezó á haber de ser poniéndose luego cianótica pudiendo apreciarse heretamente síntomas de una parálisis cardíaca aguda; durante 48 horas las pulsaciones estuvieron limitadas á 38 por minuto; al cabo de este tiempo inició la reacción acentuándose la mejoría en los días sucesivos. Ocho días habían transcurrido cuando súbitamente presentose una parálisis diafragmática que en cuatro horas arrebató la vida á la enferma.

Claramente se manifiestan en este tercer caso los fenómenos de intoxicación diftérica en sus grados sucesivos; la parálisis precoz del velo del paladar hiemero y los de origen bulbar cardíaco y respiratorio después confirman la gran toxicidad del bacillus específico.

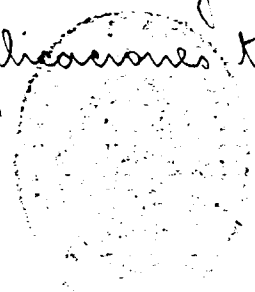
Creemos que las diversas formas de difteria encajan perfectamente dentro de los tres casos descritos como tipos.



## Seroterapia.

— . —

La mayor conquista de la ciencia médica dentro del siglo XIX creemos sin duda alguna que ha sido la seroterapia antidiftérica. Ya en la primera parte de este trabajo nos hemos ocupado de mucho con capital; nos limitaremos aquí a consignar ligeramente los procedimientos de obtención y titulación del suero y de sus aplicaciones terapéuticas y profilácticas.



Repetidas experiencias demostraron que el suero sanguíneo de animales inmunizados contra la difteria por inyecciones repetidas de toxina difterica gozaba de propiedades inmunizantes; este hecho comprobado por la experimentación animal fué sancionado en Alemania el año 1892 y en Francia el 94 con las primeras aplicaciones que en la especie humana se verificaron en las fechas expresadas.

Los procedimientos se emplean para la obtención de sueros: uno lento y otro rápido. Consiste el primero en inyectar las toxinas yodadas hasta obtener cierta tolerancia para continuar luego

con las toxinas puras llegando a in-  
yectar de una sola vez hasta 1.000 cc.

El procedimiento rñido llamado de  
Hakntoff consiste en inyectar previamen-  
te al caballo ners antidiftiricos lndien-  
do luego hacer la inyeccion de toxinas  
puras en cantidades progresivamente  
crecientes.

Cuando se han inyectado ya dosis  
elevadas de toxina difterica procedese a  
sangrar al caballo recogiendo el ners  
asepticamente, una vez formado el coa-  
gulo y procediendo enseguida a su tri-  
tulacion. Para realizar esta inansa dos  
procedimientos: el frances y el aleman.

Uno y otro toman en cuenta por un

Todo la dosis fija de toxina mortal en relacion con el peso del animal y los trastornos locales que esta inyeccion produce, y por otro la cantidad necesaria de suero para neutralizar otra fija de toxina.

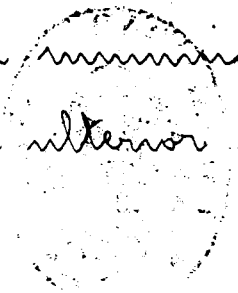
Para Roux, un suero tendria 180 ó 200 unidades antitoxicas por cc. cuando un cobayo con el injectado puede recibir impunemente doce horas despues una cantidad de toxina capaz de matar en cinco dias á los cobayos testigos. El suero que vende el Instituto Pasteur debe tener una constante de 200 unidades antitoxicas por cc.

Para Behring la unidad antitoxica



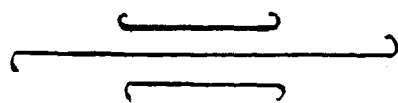
está representada por la cantidad de suero necesaria para neutralizar diez veces la cantidad de toxina mortal. La toxina tipo es elegida siempre por el Estado. El suero Behring contiene 250 unidades antitoxicas por c.c.

Estos sueros gozan de dos propiedades; son antitoxicos y preventivos. Los primeros son aquellos capaces de neutralizar in vitro la acción de una toxina microbiana siendo inofensiva para el animal la inyección de esta mezcla. Es preventivo cuando inyectado al animal le confiere determinada inmunidad frente a una inyección ulterior de cierta dosis de toxina.



La seroterapia antidifterica ha tenido que luchar con grandes obstáculos para abrirse paso é innumerables han sido sus detractores. Al fin se ha impuesto ante la evidencia de los hechos. Se le han imputado gravísimas consecuencias llegando algunos hasta atribuirle la muerte de los inyectados aparte de los ligeros trastornos como exantemas, artralgias, etc, comunes no sólo á los sueros normales sino también á muchos medicamentos de uso corriente. Otros han pretendido que el suero debía curar todas las difterias y como esto no ocurría se declaraban enemigos de él. No he de aducir aquí argumentos en contra de tan

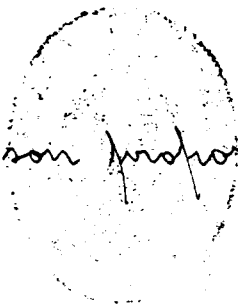
peregrinas teorías pues de todos son co-  
nocidas las múltiples estadísticas que  
respecto a esta materia se han publica-  
do en todo el mundo, pudiendo sólo afir-  
mar que en los muchos enfermos por mí  
inyectados jamás he tenido que lamen-  
tar accidente alguno que mereciera im-  
portancia.



## Conclusiones.

— . —

- 1ª La difteria es una intoxicación producida por las toxinas del bacillus de Klebs-Löffler.
- 2ª Con la inyección de toxina se han reproducido casi todas las lesiones de la difteria.
- 3ª El polimorfismo del bacillus difterico no guarda relación con su toxicidad.
- 4ª Las lesiones no son proporci-



nales a la extension de las falsas membranas.

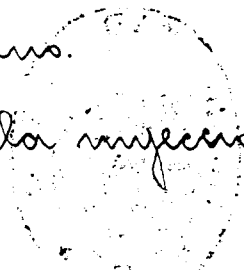
5ª Es de necesidad para el diagnostico, pronostico y tratamiento el examen bacteriológico y la inoculacion experimental.

6ª El laboratorio y la clinica de comun acuerdo nos enseñarán a distinguir las difterias puras de las asociadas.

7ª La seroterapia es el unico tratamiento especifico de la difteria.

8ª El suero antidiftérico obtenido en perfectas condiciones es absolutamente inocuo.

9ª Se impone la inyeccion pre-



ventiva del suero en todos los casos de exposición a contagio.

10ª

En todo caso que se presuma difterico y antes de proceder al diagnostico bacteriológico debe inyectarse el suero.

11ª

La difteria asociada con estreptococos no se modificaria por la inyeccion de suero.

12ª

No basta en las difterias graves una inyeccion de suero; se haran cuantas sean menester hasta conseguir la remision de los sintomas.

13ª

Todo enfermo de difteria pura tratado por el suero el

primer día de enfermedad  
tiene el 99 p % de probabi-  
lidades de curacion.

*He dicho.*


Angel Pedreira  
Lacaballe



Madrid Junio 1902.

*L. m. m. m.*


Admirable  
officers



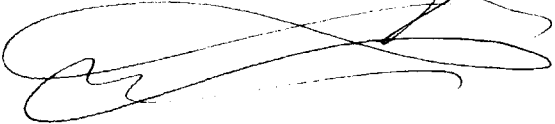
Admiral.

A. Horn Bunde.

Verificó el grado de ductor en  
Medicina y obtuvo la cali-  
ficación de Sabido y Sota

Madrid 16 junio 1862  
Buenos Aires  


Manuel de la Puente ? Gomer deane

S. Peres Mirig  


H. T.  
Reduccion